

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公 開 特 許 公 報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開2001-72579

(P2001-72579A)

(43) 公開日 平成13年3月21日 (2001.3.21)

(51) Int.Cl. ⁷	識別記号	F I	テームコード* (参考)
A 6 1 K 9/28		A 6 1 K 9/28	4 C 0 7 6
47/10		47/10	
47/14		47/14	
47/20		47/20	
47/32		47/32	

審査請求 未請求 請求項の数17 O L (全 12 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2000-193250 (P2000-193250)	(71) 出願人	000002819 大正製薬株式会社 東京都豊島区高田3丁目24番1号
(22) 出願日	平成12年6月27日 (2000.6.27)	(72) 発明者	小山 郁夫 東京都豊島区高田3-24-1 大正製薬株式会社内
(31) 優先権主張番号	特願平11-184348	(74) 代理人	100074114 弁理士 北川 富造 (外3名)
(32) 優先日	平成11年6月29日 (1999.6.29)		
(33) 優先権主張国	日本 (J P)		

最終頁に続く

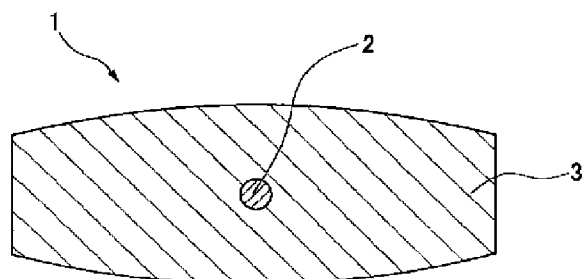
(54) 【発明の名称】 有核錠及びその製造方法並びに製造システム

(57) 【要約】

【課題】 薬理活性等が高く投与量が少ない薬物を、確実かつ容易に、しかも揮発性溶媒を用いることなく、いずれの錠剤にも均一に含有させることの可能な錠剤及びその製造方法並びに製造システムを提供すること。

【解決手段】 本発明の錠剤の内核部は、例えば、微量の薬物を包含した加熱溶融可能な基剤から構成される。本発明の有核錠は、例えば、前記基剤を加熱により液化させ、これを間欠的に吐出して、更に被覆剤で被覆することにより製造される。製造システムとしては、前記基剤を圧送するためのポンプと該基剤の流路を遮断する電磁弁及びその制御装置からなる吐出装置を備えるものが好ましい。

図 1



【特許請求の範囲】

【請求項 1】(a)有効成分としての薬物を含む、加熱溶解可能な基剤からなる少なくとも一つの内核部；及び (b)前記内核部を包含する被覆部を含むことを特徴とする有核錠。

【請求項 2】前記内核部の平均重量が 0.5 mg 以上であることを特徴とする請求項 1 記載の有核錠。

【請求項 3】前記基剤が親水性物質、疎水性物質、両親媒性物質又はこれらの混合物を含むことを特徴とする請求項 1 又は 2 記載の有核錠。

【請求項 4】前記親水性物質がポリエチレングリコール、ポリエチレンオキサイド、ポリビニルピロリドン、グリセロゼラチン、糖類又はこれらの混合物からなることを特徴とする請求項 3 記載の有核錠。

【請求項 5】前記疎水性物質が合成又は天然のワックス類又は油脂類、或いはこれらの混合物からなることを特徴とする請求項 3 又は 4 記載の有核錠。

【請求項 6】前記両親媒性物質がステアリルアルコール、ステアリン酸ポリオキシル、セチルアルコール、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油、ポリオキシエチレンステアリルエーテル、ポリオキシエチレンポリオキシプロピレングリコール、ポリオキシエチレンラウリルエーテル、ポリオキシエチレンソルビタンモノステアレート、モノステアリン酸グリセリン、モノステアリン酸ソルビタン、モノラウリン酸ソルビタン、ラウリル硫酸ナトリウム、ラウロイルサルコシナトリウム、ポリオキシエチレンラウリルエーテル又はこれらの混合物からなることを特徴とする請求項 3 乃至 5 のいずれかに記載の有核錠。

【請求項 7】(a)加熱溶解可能な薬物からなる少なくとも一つの内核部；及び (b)前記内核部を包含する被覆部を含むことを特徴とする有核錠。

【請求項 8】前記内核部の平均重量が 0.5 mg 以上であることを特徴とする請求項 7 記載の有核錠。

【請求項 9】(a)加熱溶解された液状基剤に薬物を混合する混合工程；
(b)薬物を含む前記液状基剤を分割して液滴とする分割工程；及び (c)前記液滴の少なくとも一つを被覆剤によって被覆する被覆工程を含むことを特徴とする有核錠の製造方法。

【請求項 10】(a)加熱溶解された液状薬物を分割して液滴とする分割工程；及び、(b)前記液滴の少なくとも一つを被覆剤によって被覆する被覆工程を含むことを特徴とする有核錠の製造方法。

【請求項 11】前記液滴の平均重量が 0.5 mg 以上であることを特徴とする請求項 9 又は 10 記載の有核錠の製造方法。

【請求項 12】前記分割工程において、液状薬物又は薬物を含む前記液状基剤を不連続に吐出することにより液滴とすることを特徴とする請求項 9 乃至 11 のいずれか

に記載の有核錠の製造方法。

【請求項 13】(a)加熱溶解された液状薬物又は薬物を含む加熱溶解された液状基剤を不連続に供給するための吐出装置；

(b)前記液状薬物又は液状基剤の被覆剤を供給するための被覆剤供給装置；及び、(c)前記液状薬物又は液状基剤を前記被覆剤によって被覆するための被覆装置を備えることを特徴とする有核錠の製造システム。

【請求項 14】前記吐出装置が前記液状薬物又は液状基剤を圧送するためのポンプ、前記液状薬物又は液状基剤の流路を分断するための電磁弁及びその制御装置を含むことを特徴とする請求項 13 記載の有核錠の製造システム。

【請求項 15】前記被覆装置が、白並びに該白内に入自在な上枠及び下枠の複数の組を備えた打錠装置であることを特徴とする請求項 13 又は 14 記載の有核錠の製造システム。

【請求項 16】(a)有効成分としての薬物を含む少なくとも一つの内核部；及び、(b)前記内核部を包含する被覆部を含む有核錠の製造のための、前記薬物用の液状基剤の使用。

【請求項 17】(a)有効成分としての薬物からなる少なくとも一つの内核部；及び、(b)前記内核部を包含する被覆部を含む有核錠の製造のための、前記薬物としての液状薬物の使用。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明が属する技術分野】本発明は、薬理活性等が高いために投与量が比較的少ない薬物をいずれの錠剤にも均一に含有させることの可能な錠剤及びその製造方法並びに製造システムに関する。

【0002】

【従来の技術】通常、錠剤には有効成分としての薬物が数十 mg 単位で添加され、投与されているが、強力な薬理活性等を有する薬物については、1 錠当たりの投与量は比較的少量に抑制されている。

【0003】そのような、比較的少量の薬物を含有する錠剤を製造する場合は、いずれの錠剤にも均一に薬物を分配するために、例えば、薬物の溶液を賦形剤に均一に混和する方法がこれまでに採用されている。

【0004】この方法では、まず所望の薬物を適当な溶媒に溶解させた後に、これを少量の賦形剤に均一に混和・分散させる。次に、この分散物を所定量の新しい賦形剤に均一に混和・分散させる操作を数回繰り返すことにより増量を行い、その後乾燥を行う。そして、結合剤、崩壊剤等を必要により乾燥物に混和して顆粒を製造し、これを打錠機を用いて適当な形状に打錠することによって錠剤を製造する。しかしながら、この方法では、投与される薬物の量が少ないために、各錠剤に含まれる薬物の含量均一性を保証することが大変困難であった。

【0005】そこで、インクジェットプリンターに繁用されている piezo 発振器を用いた微粒化装置（液滴吐出器とも呼ばれる）を活用することによって、微量の薬物を含む錠剤を製造する方法が提案されている（特公平2-48524号公報）。この方法では、薬物の揮発性溶媒溶液又は懸濁液を piezo 電気発振器で極めて微小な液滴としてノズルから賦形剤上に吐出し、これを打錠して錠剤とする。なお、必要に応じて、前記各液滴を荷電させ、静電的に偏向させることにより、賦形剤表面に液滴が所望の形状で塗布される。

【0006】

【発明が解決しようとする課題】しかしながら、特公平2-48524号公報に記載された微粒化装置は、piezo 素子の振動によって薬物の溶媒溶液又は懸濁液を微細化して吐出しているために液滴の吐出力が極めて弱く、その結果、1滴当たりの吐出量は約0.0008mg程度と極めて微量に制限されてしまう。したがって、錠剤1個に対し薬液1滴だけの吐出で必要な薬物量をまかなうことができる例は殆どなく、錠剤1個に薬液を複数回吐出する必要がある。

【0007】ところで、特公平2-48524号公報に記載の piezo 発振器を用いた微粒化装置のノズルが設置されることとなる打錠機の周辺は、賦形剤の粉が無い、かつ、装置の動作に伴い比較的小さな乱気流が発生している。そのため、非常に軽量である薬液の微小液滴を、常時、精度良く、しかも複数回にわたって賦形剤表面の所定の位置に吐出することは極めて困難である。

【0008】しかも、piezo 発振器は元来インクジェットプリンターに活用されているものであり、そこにおいて使用可能な溶媒は、低粘度であり、かつ、揮発性であるものに限られる。さらに、これを錠剤の製造に活用するためには、活性成分としての薬物との相性が良く、かつ、安全性が保証されている溶媒を使用することが必須である。したがって、これら全ての条件を満足する溶媒は極めて限定されたものとなってしまう、実用に耐えるものは皆無である。

【0009】そして、仮に、上記のような条件を満たす溶媒が用いられたとしても、特公平2-48524号公報に記載の微粒化方法では微細な液滴の製造のために多量の溶媒の使用が必須となるために、該溶媒の一部が打錠により薬物と共に賦形剤中に密封されてしまい、その揮発が困難となる問題が存在する。したがって、揮発性溶媒の残留を防止する手段を新たに講じることが必要となる。このように、piezo 発振器を用いた微粒化装置による錠剤の製造は多くの問題点を有しており、この方法を用いて少量の薬物を含む錠剤を製造することは非常に困難であった。

【0010】

【課題を解決するための手段】本発明は、上記のような従来の技術における問題点を解決することをその課題と

するものであり、本発明の有核錠の一つのタイプは、(a)有効成分としての薬物を含む、加熱溶融可能な基剤からなる少なくとも一つの内核部と、(b)前記内核部を包含する被覆部とを含むことを特徴とする。前記内核部の平均重量は0.5mg以上であることが好ましい。なお、前記基剤は、体温付近の温度で溶融するか、或いは、体温付近の温度では溶融しないものの、胃液、腸液等の体液には溶解する性質を有することが好ましい。

【0011】前記基剤は親水性物質、疎水性物質、両親媒性物質又はこれらの混合物から構成することが可能である。ここで、「両親媒性物質」とは親水性及び疎水性の両方の性質を備えた物質を意味する。前記親水性物質はポリエチレングリコール、ポリエチレンオキサイド、ポリビニルピロリドン、グリセロゼラチン、飴等の糖類又はこれらの混合物から選択されることが好ましく、前記疎水性物質は合成又は天然のワックス類又は油脂類、或いはこれらの混合物から選択されることが好ましく、また、前記両親媒性物質はステアシルアルコール、ステアリン酸ポリオキシル、セチルアルコール、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油、ポリオキシエチレンステアリルエーテル、ポリオキシエチレンポリオキシプロピレングリコール、ポリオキシエチレンラウリルエーテル、ポリオキシエチレンソルビタンモノステアレート、モノステアリン酸グリセリン、モノステアリン酸ソルビタン、モノラウリン酸ソルビタン、ラウリル硫酸ナトリウム、ラウロイルサルコシナトリウム、ポリオキシエチレンラウリルエーテル又はこれらの混合物から選択されることが好ましい。

【0012】一方、本発明の有核錠の他のタイプは、(a)加熱溶融可能な薬物からなる少なくとも一つの内核部と、(b)前記内核部を包含する被覆部とからなることを特徴とする。この場合も、前記内核部の平均重量が0.5mg以上であることが好ましい。

【0013】また、本発明の有核錠の製造方法は、(a)加熱溶融された液状基剤に有効成分である薬物を混合する混合工程と、(b)薬物を含む前記液状基剤を分割して液滴とする分割工程と、(c)前記液滴の少なくとも一つを被覆剤によって被覆する被覆工程とを含むことを特徴とする。なお、薬物が加熱により溶融して液状物として存在する場合はそのまま分割して液滴としてもよい。前記液滴の平均重量は0.5mg以上であることが好ましく、また、前記分割工程では、液状薬物又は薬物を含む前記液状基剤を不連続に吐出することにより液滴とすることが好ましい。

【0014】さらに、本発明の有核錠の製造システムは、(a)加熱により溶融してそれ自体が液状物として存在する薬物（以下、「液状薬物」という）又は薬物を含む加熱溶融された液状基剤を不連続に供給するための基剤供給装置と、(b)前記液状薬物又は液状基剤の被覆剤を供給するための被覆剤供給装置と、(c)前記液状薬物

又は液状基剤を前記被覆剤によって被覆するための被覆装置とを備えることを特徴とする。前記基剤供給装置は、前記液状薬物又は液状基剤を圧送するためのポンプ、前記液状薬物又は液状基剤の流路を分断するための電磁弁及びその制御装置を含むことが好ましく、また、前記被覆装置は、白並びに該白内に出入自在な上杵及び下杵の組を複数備えた打錠装置であることが好ましい。

【0015】

【発明の実施の形態】本発明の主題は、薬物自体を加熱により、或いは、薬物を加熱溶融させた液状の基剤と混合して液状物とし、その後、これらの液状物を所定の大きさの液滴に分割した上で、さらに該液滴を賦形剤等の被覆剤によって被覆して有核錠とする技術に関する。また、本発明の他の主題は、少なくとも1つの内核部及びその被覆部を含む有核錠の製造のための液状の基剤及び／又は薬剤の使用である。本発明は、医薬有効成分としての少量の薬物を、賦形剤或いは揮発性の溶媒と混合することなく、各錠剤中に適量ずつ包含させることが可能であり、しかも、一錠当たりの薬物の含量均一性を大幅に向上させ、かつ、該溶媒に起因する各種の技術的な問題を解消できるという技術的な特徴を有している。

【0016】以下、本発明に係る有核錠及びその製造方法並びに製造システムについて詳細に説明する。

【0017】図1は本発明の実施の形態の一例である略球形の有核錠1の断面図であり、有核錠1は、医薬有効成分としての比較的少量の薬物が含まれる一つの内核部2と、内核部2を包含する被覆部3とから構成されている。有核錠1の大きさは特に限定されるものではないが、経口投与可能なサイズとされることが好ましい。

【0018】図1に示す実施の形態では、内核部2は、有効成分としての薬物を含む、加熱溶融可能な基剤から構成されており、該基剤は所定の融点以上の温度に加熱することによって液化可能である。薬物としては各種のものを使用することができ、例えば、抗生物質、強心剤、血圧降下剤、血糖降下剤、抗凝血剤、解熱剤、鎮痛剤、消炎剤、抗ヒスタミン剤、催眠剤、鎮静剤、抗脂血剤、利尿剤、血管拡張剤、抗てんかん剤、精神安定剤、麻酔剤、抗腫瘍剤、化学療法剤、呼吸促進剤、鎮咳除痰剤、筋肉弛緩剤、解毒剤等が挙げられる。これらの薬物は単独で、又は複数が組み合わせて使用されてもよい。有核錠1の1錠当たりに配合される薬物の添加量は、一般の薬物の添加量に比べて少量であることが好ましく、例えば、1錠当たり、0.0001～20mg、好ましくは0.0001～10mg、より好ましくは、0.0001～1mgの範囲内で設定することができる。

【0019】前記基剤の主成分としては、親水性物質、疎水性物質、両親媒性物質又はこれらの混合物を採用することができる。前記親水性物質としては、加熱により、40℃、好ましくは50℃以上の所定の温度で溶融するが、それ以下の温度であっても胃液又は腸液等の体

液中において少なくとも一部が溶解ないしは膨潤する性質を有するものが好ましく、例えば、製薬的に許容可能なポリエチレングリコール、ポリエチレンオキサイド、ポリビニルピロリドン、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ポリビニルアルコール、ポリアクリレート、ポリビニルアセテート、アミノアルキルメタクリレート コポリマー、ポリビニルアセタールジエチルアミノアセテート、セルロースアセテートフタレート、メチルメタクリレートメタアクリル酸 コポリマー、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサクシネート、カルボキシメチルエチルセルロース、糖類等又はこれらの混合物を使用することが可能であるが、薬物の耐熱性、放出性の点で、ポリエチレングリコール、ポリエチレンオキサイド、ポリビニルピロリドン、グリセロゼラチン又は飴等の糖類が好ましい。

【0020】一方、前記疎水性物質としては、加熱により、好ましくは30～38℃で溶融するが、水には溶解しない性質を有するものが好ましく、例えば、ワックス類、油脂類等、又はこれらの混合物を使用することが可能であるが、薬物の放出性の点で製薬的に許容可能な合成、半合成又は天然のワックス類又は油脂類が好ましく、このような油脂類としては、例えば、カプリル酸、カプリン酸、ペラゴン酸、ウンデシル酸、トリデシル酸、ラウリン酸、ミリスチン酸、パルミチン酸、ペンタデシル酸、ヘプタデシル酸、ステアリン酸、オレイン酸、エライジン酸、リノール酸、リノレイン酸等の不飽和脂肪酸又は不飽和脂肪酸グリセリンエステル、ウィティップゾール、天然カカオ脂等を挙げることができる。

【0021】また、前記両親媒性物質としては、加熱により、好ましくは30～38℃で溶融するか、または、溶融温度以下の温度であっても胃液又は腸液等の体液中において少なくとも一部が溶解ないしは膨潤する性質を有する、安定性の高い物質が好ましく、例えば、ステアリルアルコール、ステアリン酸ポリオキシル、セチルアルコール（セタノール）、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油、ポリオキシエチレンステアリルエーテル、ポリオキシエチレン（105）ポリオキシプロピレン（5）グリコール、ポリオキシエチレン（160）ポリオキシプロピレン（30）グリコール、ポリオキシエチレンラウリルエーテル、ポリオキシエチレンソルビタンモノステアレート（ポリソルベート）、モノステアリン酸グリセリン、モノステアリン酸ソルビタン、モノラウリン酸ソルビタン、ラウリル硫酸ナトリウム、ラウロイルサルコシンナトリウム、ポリオキシエチレンラウリルエーテル（ラウロマクロゴール）、レシチン或いは水添レシチン等のレシチン類、又はこれらの混合物が好ましい。

【0022】前記基剤には、上記した各種の薬物の他

に、糖類、界面活性剤、融点調整剤、粘度調整剤、金属封鎖剤、抗酸化剤、崩壊剤等の様々な添加剤が混合されていてもよい。なお、前記基剤に含まれる水、エタノール等の溶媒成分は必要最小限に留める必要があり、具体的には、20%以下、好ましくは10%以下、より好ましくは5%以下とすることが好ましい。

【0023】なお、医薬有効成分として、加熱によりそれ自体が溶融して液状となりうる薬物を使用する場合には、上記した各種基剤を使用することなく、薬物のみで内核部2を構成してもよい。そのような薬物としては、例えばユビテカレノン (ubiquinone, coenzymeQ10)等を挙げることができる。

【0024】被覆部3の材質としては、クエン酸カルシウム、リン酸水素カルシウム、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム、硫酸カルシウム、トウモロコシデンプン、馬鈴薯デンプン、セルロース等の通常使用される賦形剤を使用することができる。また、被覆部3には、必要に応じて、炭酸水素ナトリウム等の発泡剤、乳糖等の糖類、アスパルテーム等の甘味剤、ハッカ油等の香料、アルギン酸ナトリウム等の多糖類、ゼラチン等の天然高分子類、ヒドロキシエチルセルロース等のセルロース類、ポリエチレングリコール等の合成高分子類、タルク等の潤滑剤、又はその他の添加剤を単独で或いは複数組み合わせ添加してもよい。なお、被覆部3には、活性が比較的低い薬物を通常使用される量、例えば、10~500mg、好ましくは20~500mgの範囲で含んでもよい。

【0025】図1に示す実施の形態では、有核錠1に含まれる内核部2の重量は0.5mg以上であることが好ましく、2mg以上であることがより好ましい。内核部2の重量が0.5mg未満では、後述するように有核錠1の製造上不都合である。また、内核部2の重量の上限は特に限定されないが、錠剤の強度維持の点で、50mg以下であることが好ましい。

【0026】本発明の有核錠の被覆部に包含される内核部の個数は一つに限られるものではなく、複数であってもよい。図2は、本発明の実施の形態の他の一例である略球形の有核錠1'の断面図である。ここで、図1と同一の構成要素については同一の符号を付して説明を省略する。

【0027】図から明らかなように、図2の有核錠1'は、被覆部3の上下面に溝4が形成されており、また、被覆部3の内部には2つの内核部2a、2bが包含されている点で図1の実施の形態とは異なる。図示される有核錠1'は、そのまま投与されてもよいが、必要であれば、溝4を用いてX-X線に沿って2分割して使用される。溝4は被覆部3の上面のみ、又は、下面のみに形成されていてもよく、また、被覆部3を周回するような連続溝であってもよい。

【0028】有核錠を構成する被覆部3内に複数の内核

部が包含される場合は、被覆部3内における該内核部の位置は必要に応じて適宜設定することができるが、例えば図2に示すように、有核錠1'が分割して使用可能なタイプである場合には、分割によって独立した断片となる被覆部3の各部分3a、3bのそれぞれに少なくとも一つの内核部2が存在するように内核部2a、2bの位置を設定することが好ましい。このように内核部2a、2bを配置することによって、有核錠を分割して使用した場合に、各分割片の薬効を保証することが可能となる。

【0029】なお、溝4は被覆部3の表面に複数本刻設されてもよく、その場合は、被覆部3をさらに多くの分割片に分割することができる。この場合、内核部2は前記分割片の個数以上が被覆部3に含まれることが好ましく、特に、前記各分割片に対応する位置に少なくとも一つの内核部2が存在するようにその位置が設定されることが好ましい。

【0030】図2に示す実施の形態では、図1の実施の形態の場合と同様の理由により、有核錠1'に含まれる複数の内核部2a、2bの平均重量は0.5mg以上であることが好ましく、2mg以上であることがより好ましい。また、内核部2a、2bの平均重量の上限についても50mg以下であることが好ましい。なお、表面に溝4を有し、分割して使用可能な有核錠1'の形状としては、内核部2a、2bの配置の容易性の点からみて、いわゆるカプレット型（隅部に丸みのある略直方体形状）が好ましい。

【0031】本発明の有核錠1、1'は必要に応じて、各種の医薬的に許容される材質によってその表面がコーティングされていてもよい。このようにして得られたコーティング層は、例えば、糖衣、徐放性皮膜、腸溶性皮膜又は胃溶性皮膜等として機能させることができる。なお、印刷用に水溶性皮膜をコーティングしてもよい。コーティング方法としては、例えば、錠剤コーティング装置等を用いた公知の方法を採用することができる。

【0032】図1（又は図2）に示す実施の形態の有核錠は、例えば以下の方法によって製造することができる。

【0033】まず、上記したような各種の材質からなる基剤を加熱溶融させて液状とする。なお、前記基剤が複数の成分からなる場合は、各成分を予め混合した後に加熱して混合物を溶融させてもよく、一方、各成分を個別に加熱溶融したものを後で混合してもよい。

【0034】次に、加熱溶融させた液状基剤に有効成分としての少量の薬物を添加・混合し、攪拌等を行って溶解乃至懸濁させる。このように、本発明では、液状の基剤に薬物を混合するので、粉粒状の基剤（賦形剤等）に混合する場合に比べて基剤の各部分での濃度を容易に均一とすることができる。しかも、基剤は揮発性の溶媒を必要最小限しか含んでいないので製造された錠剤中に溶

媒が残留して臭い、変質し、また、製造中に溶媒が爆発する等の恐れが少ない。また、揮発性溶媒の揮散に伴い内部の体積が減少して錠剤が変形したり、錠剤の強度が低下したりする恐れも少ない。

【0035】なお、それ自体が加熱溶解されて液状となりうる薬物を有効成分として使用する場合には、例えば、該薬物のみを加熱して溶液とする。この場合には、薬物と基剤を混合しないので薬物の濃度を溶液の各部分で極めて均一とすることができ、さらに、薬物の種類と基剤の種類との組合せを考慮する必要がないので作業性が向上する。また、基剤を使用する場合に比べて薬物を比較的多量に使用することができる。

【0036】次いで、このようにして得られた、医薬有効成分である薬物が溶解乃至分散された前記液状基剤、或いは、該薬物の溶液からなる液状薬物を分割して液滴とする。前記分割の手法は特に限定されるものではないが、分割の容易性及び製造効率等の点からみて、前記液状基剤又は液状薬物を不連続に吐出することにより液滴化することが好ましい。前記吐出を行うための装置としては、液状物質を不連続に吐出可能な公知の装置を使用することが可能であるが、少なくとも、往復ポンプ、回転ポンプ、うず巻きポンプ、プロペラポンプ、ジェットポンプ、ギヤーポンプ、エアーポンプ、圧縮ガスを加圧源として利用した吐出ポンプ等の前記液状基剤又は液状薬物を圧送する機能を有するポンプ、前記液状基剤又は液状薬物の流路を不連続に遮断して分断する電磁弁、及び、該電磁弁の開閉を制御するための制御装置を備えた吐出装置が好ましい。なお、前記吐出装置は該装置内での液状基剤の固化を防止するために加熱手段を備えている。

【0037】このような吐出装置では、ギヤーポンプ等で加圧した液状基剤又は液状薬物の流路上に設けられた弁を電氣的に開閉することにより前記液状基剤又は液状薬物を微粒化して吐出するので、電歪(ピエゾ)素子の振動を利用した微粒化方法とは異なり、得られる液滴の粒子サイズ及び重量の制御が容易であり、かつ吐出量の制限が大幅に緩和される。しかも、基剤又は薬液を容易に高圧状態とすることが可能であり、さらに、弁の開閉を極微小時間で制御することができるので、比較的大きなサイズの液滴を高速で、しかも、正確に吐出することができる。このような吐出装置としては、例えば、ホットメルト型接着剤の吐出に汎用されている、いわゆるホットメルトガン(ホットメルトアプリーケーターとも呼ばれる)を挙げることができる。

【0038】このようにして前記液状基剤又は液状薬物を分割して得られる液滴の平均重量は0.5mg以上であることが好ましく、1mg以上がより好ましく、特に2mg以上であることが好ましい。通常、錠剤の製造環境では装置の稼働によって、賦形剤等の粉末が舞い、乱気流が渦巻いているが、このように吐出される液滴の重

量が大きいと、これらの因子によって該液滴の進路が影響を受けにくい。したがって、常時、精度良く、前記液滴の吐出位置を制御することができる。

【0039】こうして、前記液状基剤又は液状薬物が分割されて得られた前記液滴は、その固化前又は固化後に少なくとも一つが被覆剤によって被覆されて有核錠とされる。被覆剤としては、例えば、クエン酸カルシウム、リン酸水素カルシウム、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム、硫酸カルシウム、トウモロコシデンプン、馬鈴薯デンプン、セルロース等の通常使用される粉粒状の賦形剤を使用することができる。また、被覆剤には、必要に応じて、炭酸水素ナトリウム等の発泡剤、乳糖等の糖類、アスパルテーム等の甘味剤、ハッカ油等の香料、アルギン酸ナトリウム等の多糖類、ゼラチン等の天然高分子類、ヒドロキシエチルセルロース等のセルロース類、ポリエチレングリコール等の合成高分子類、タルク等の潤沢剤、又はその他の添加剤を単独で或いは複数組み合わせることで添加してもよい。なお、被覆剤は、活性が比較的低い薬物を、通常使用される量、例えば、10～500mgの範囲で含んでいてもよい。前記被覆剤を用いた被覆の形態は特に限定されるものではなく、例えば、錠剤の製造に通常使用される打錠装置を利用して行うことが可能である。

【0040】上記した有核錠の製造方法は、例えば、以下の製造システムによって実施することができる。図3は本発明の有核錠の製造システムの実施の形態の一例を示す上面図であり、図4は図3の製造システムをY方向からみた一部透視側面図である。

【0041】図示されるように、この製造システムでは、図示しない駆動機構により回転可能なターンテーブル5の周縁部に、ターンテーブル5を上下に貫通する中空円筒形状の複数の白5aが円弧状に整列して配置されている。

【0042】各白5a内には図示を省略する駆動機構により上下動可能な下杆5bが下方から常に挿入されており、白5aの下端を常時閉塞している。なお、図4に示す実施の形態では下杆5bの上端面は凹面状とされているが、必要に応じて、該上端面の形状は適宜変更することができる。

【0043】図3に示すように、白5aの上方には、ターンテーブル5の周囲に沿って第1の被覆剤供給装置6、液状薬物又は薬物を含む液状基剤の吐出装置7、第2の被覆剤供給装置8、打錠が行われる打錠部9がターンテーブル5の回転方向に沿って順に配設されている。第1及び第2の被覆剤供給装置6、8は、予め定められた量の被覆剤を間欠的に白5a内に供給するためのものであり、各種の汎用の供給装置を使用することができる。前記被覆剤としては乾燥状態の粉粒体、湿潤状態の粉粒体等の様々な形態のものを使用可能であるが、特に、取り扱いの容易性の点から乾燥状態の粉粒状被覆剤

を用いることが好ましい。

【0044】吐出装置7は液状薬物又は薬物を含む加熱溶解された液状基剤をノズル7aから臼5a内に不連続に一定量づつ吐出するための装置であって、上述のホットメルトガンが好適に使用できる。前記液状薬物又は液状基剤が装置又はノズル内で固化することを防止するために吐出装置7及びノズル7aには図示を省略する加熱機構が付設されている。なお、必要に応じて吐出装置7は複数のノズル7aを有していてもよい。

【0045】打錠部9では、臼5aの上方に、図示を省略する駆動機構により臼5a内に出入自在に上杵9aが配設されている。臼5a内に出入可能な上杵は少なくとも1つ打錠部9に存在すればよいが、その配設個数は特に制限されない。また、必要に応じて、ターンテーブル5の周縁部に沿って、例えば、被覆剤供給装置6、8の前後などに適宜、他の上杵を配設することもできる。

【0046】打錠部9ではピストン・シリンダー機構等の図示しない駆動装置により上杵9aが臼5a内に上方から嵌入され、所定圧力によって打錠が行われる。上杵9aのストローク、押圧力、移動速度等は各種インターフェースを介して入力された所定の条件及び／又は予め定められたシーケンスに従って設定される。なお、図4に示す実施の形態では、上杵9aの下端面は凹面状とされているが、必要に応じて、該下端面の形状は適宜変更することができる。

【0047】次に、図3及び図4の製造システムを用いた有核錠の製造態様について図5を参照しつつ説明する。図5は、図3及び図4の製造システムを用いて図1の有核錠を製造する場合の製造工程の一例を示す図である。

【0048】まず、第1の被覆剤供給装置6の直下に位置する空の臼5a内に第1の被覆剤供給装置6から所定量の被覆剤3が供給され、図示しないすり切り機構によって、過剰量の被覆剤が臼5aから除去されて図5(a)に示す状態となる。

【0049】所定量の被覆剤3が投入された臼5aはターンテーブル5の回転に伴い、吐出装置7のノズル7aに対応する位置に移動する。なお、必要であれば、臼5aが吐出装置7に到達する前に下杵5bを下方に若干量移動させて該臼5a内の容積を拡大してもよく、また、該臼5a内の被覆剤3を、任意に設けられる他の上杵を用いて予備打錠してもよい。

【0050】臼5aが吐出装置7に対応する位置に到達すると、ノズル7aから所定量の加熱溶解された、液状薬物又は薬物を含む液状基剤が吐出される。図4に示される実施の形態では内核部は1個であるので、液状物のノズル7aからの吐出回数は1回に設定されるが、複数個の内核部を有する有核錠を製造する場合や大きな内核部を有する有核錠を製造する場合は、それらの吐出回数は複数回に設定される。吐出された液状薬物又は液状基

剤は直ちに固化を開始するが、固化速度を早めるために、臼5a内を冷却してもよい。このようにして、図5(b)に示すように、被覆剤3上に薬物又は薬物を含む液状基剤からなる内核部2が形成される。

【0051】このようにして吐出装置7から液状薬物又は薬物を含む液状基剤が投入された臼5aはターンテーブル5の回転により、続いて、第2の被覆剤供給装置8に対応する位置へ移動するが、その間に、下杵5bを若干量下降させて臼5a内の容積が拡大される。第2の被覆剤供給装置8の直下に移動した臼5a内には、第1の被覆剤供給装置6の場合と同様に所定量の被覆剤3が更に供給される。これにより、内核部2は被覆剤3によって完全に被覆され図5(c)に示す状態となる。

【0052】最後に、臼5aはターンテーブル5の回転によって打錠部9に対応する位置へ移動する。図5(d)に示すように、ここでは上方から上杵9aが臼5a内に所定の押圧力で嵌入される。したがって、臼5a内の被覆剤3は上杵9aからの押圧力と下杵5bからの応力と相まって上下方向から圧縮されて打錠され、このようにして、内核部2及び被覆部3を備える有核錠1が製造される。打錠後は、上杵9aが臼5a内から上方に引き抜かれると共に、下杵5aが上昇して図5(e)に示すように有核錠1が臼5aから排出され、図示しない取出機構によって製造システム外へ取り出されて、次工程に供給される。この後、必要に応じて有核錠の表面にコーティング層等が形成されてもよい。

【0053】図6は、図3及び図4とほぼ同一の製造システムを用いて図2に示す有核錠を製造する場合の製造工程の一例を示す図である。

【0054】図5の場合と同様に、まず、第1の被覆剤供給装置6の直下に位置する空の臼5a内に第1の被覆剤供給装置6から所定量の被覆剤3が供給され、図6(a)に示す状態となる。図6に示す製造システムでは、臼5aに嵌入する下杵5bの上端面の一部に突条が設けられており、該突条が図2に示す有核錠表面の溝4を形成する。前記突条の形状は特に限定されるものではなく、必要に応じて、直線状、曲線状或いはこれらの線の交差形状等の様々なパターンを採用することができる。

【0055】所定量の被覆剤3が投入された臼5aはターンテーブル5の回転に伴い、吐出装置7のノズルに対応する位置に移動する。図6に示す製造システムでは吐出装置7にはノズルが2つ設けられており、各ノズルから図2の有核錠の内核部2a、2bに相当する液状薬物又は薬物を含む液状基剤が吐出される。なお、必要であれば、臼5aが吐出装置7に到達する前に下杵5bを下方に若干量移動させて該臼5a内の容積を拡大してもよく、また、該臼5a内の被覆剤3を任意に設けられる他の上杵を用いて予備打錠してもよい点等は図5の場合と同様である。こうして、図6(b)に示すように、被覆剤3上に薬物又は薬物を含む基剤からなる2つの内核部2

a、2 bが形成される。

【0056】続いて、このようにして吐出装置7から液状基剤が投入された臼5 aはターンテーブル5の回転により、第2の被覆剤供給装置8に対応する位置へ移動するが、その間に、下杵5 bを所定量下降させて臼5 a内の容積を拡大する。第2の被覆剤供給装置8の直下に移動した臼5 a内には、図5の場合と同様に所定量の被覆剤3が第1の被覆剤供給装置6より更に供給される。これにより、内核部2は被覆剤3によって完全に被覆され図6(c)に示す状態となる。

【0057】そして、臼5 aはターンテーブル5の回転によって打錠部9に対応する位置へ移動し、図6(d)に示すように、上方から上杵9 aが臼5 a内に所定の押圧力で嵌入される。次いで、臼5 a内の被覆剤3は上杵9 aからの押圧力と下杵5 bからの応力と相まって上下方向から圧縮されて打錠され、このようにして、内核部2、被覆部3及び溝4を備える有核錠1'が製造される。この製造システムでは、臼5 a内に嵌入する上杵9 aの下端面にも所定形状の突条が形成されており、該突

条によって、図2の有核錠1'の溝4が形成される。なお、有核錠1'の分割を容易とするために、下杵5 bの上端面の突条形態と上杵9 aの下端面の突条形態は必要に応じて適宜決定される。

【0058】打錠後は、上杵9 aが臼5 a内から上方に引き抜かれると共に、下杵5 aが上昇して図6(e)に示すように有核錠1'が臼5 aから排出され、図示しない取出機構によって製造システム外へ取り出されて、次工程に供給される。なお、下杵5 bの上端面及び上杵9 aの下端面の面形状は任意であるが、製造される有核錠1'がいわゆるカプレット型(丸みのある直方体形状)となるように、その表面の形状が調整されていることが好ましい。

【0059】

【実施例】内核部の調製テスト：表1に示す組成を有する基剤を80℃で加熱溶解し、これに医薬有効成分としてベラプロストナトリウムを添加して溶解させた。

【表1】

表1

薬物	ベラプロストナトリウム	10.0部
基剤	日局マクロゴール1500	1865.9部
	日局マクロゴール4000	119.1部
	ジブチルヒドロキシトルエン	5.0部

【0060】この混合液4mg当たり20μgの薬物が含まれる液滴を製造するために、ギアポンプタイプのホットメルトガン(ノードソン株式会社製HM-3000シリーズ、タイプ3100)を用いて該混合液を液滴

とし、剥離紙上に吐出して1滴毎の重量と含有薬物量を測定した。前記ホットメルトガンの運転条件を表2に、また、測定結果を表3に示す。

【表2】

表2

項目	詳細データ
ガンの型式	ノードソン社タイプ3100
吐出条件：	
・ノズルオリフィス	0.35mm
・加圧	1cm平方当たり3.0kg
・弁のオープン時間	5ミリ秒
・弁のクロス時間	95ミリ秒
・1秒間の滴数	10滴/秒
・基剤薬液の温度	80℃

【0061】

【表3】

表 3

N	1滴の重さ	1滴中の薬物量
1	4.03mg	20.05 μ g
2	4.08	20.05
3	4.06	20.13
4	4.05	19.09
5	3.99	19.87
6	4.01	20.06
7	4.10	19.97
8	3.92	20.22
9	4.04	19.58
10	4.00	19.83
平均値 変動係数	4.03mg 0.95%	19.89 μ g 1.18%

表3から明らかなように、剥離紙の上に吐出した各液滴の重さと含有薬物量はほぼ目的どおりであり、ばらつきも少なく、高精度の吐出が行われたことが確認された。

【0062】有核錠の製造：図3及び図4に示す製造システムを用いて有核錠を製造した。まず、内径が9mmである円筒状の臼5a内に下記の表4の組成の賦形剤を110mg充填した。

【0063】

【表4】

表 4

成 分	制 合
乳糖	75部
コーンスターチ	125部
ヒドロキシプロピルメチルセルロース	適量
ステアリン酸マグネシウム	適量
コロイド状ケイ酸	適量

次に、臼5a内の下杵5bを引下げ、前記賦形剤表面の中央に表1の組成を有する液状基剤を、上記したものと同一のホットメルトガン（ノードソン株式会社製HM-3000シリーズ、タイプ3100）を用いて1滴吐出した。そして、下杵5bを引下げ、吐出された液滴の上に表4の組成の賦形剤を更に110mg充填した。その後、外形9mmの上杵9aを臼5a内に嵌入して打錠を行い有核錠を製造した。

【0064】このようにして得られた有核錠は、直径9mm、厚み3.7mm、重量224mgであった。この有核錠1錠中のベラプロストナトリウムの含量均一性の試験結果を表5に示す。表5から明らかなように、任意に取り出した10個の錠剤の個々の錠剤中の薬物含量の平均値は19.94 μ g、変動係数は1.38%であった。

【表5】

表 5

N	1錠中の薬物量
1	20.11 μ g
2	20.20
3	20.13
4	19.09
5	19.87
6	20.06
7	19.97
8	20.53
9	19.58
10	19.83
平均値 変動係数	19.94 μ g 1.38%

【0065】

【発明の効果】本願発明は、あらゆる種類の錠剤及びその製造に適用することが可能であり、本発明によれば、有効成分である薬物の種類にかかわらず以下の効果を奏する。

【0066】(1)医薬有効成分としての薬物を液状基剤と混合されて溶液又は懸濁液として取り扱う場合は、薬物量がたとえ微量であっても該溶液又は懸濁液の各部分の濃度を均一とすることができる。また、加熱溶解により液状とされた薬物をそのまま使用する場合には、そも

そも薬液の濃度は各部分で一定に保たれる。したがって、それらの液状物を分割して各錠剤中に包含させることによって、各錠剤中に含まれる薬物量を高い精度で一定とすることができる。

【0067】(2)本発明によれば、ピエゾ発振器により調製した液滴（特公平2-48524号公報によれば1滴が約0.001mg）よりも遥かに大きな液滴（0.5mg以上）の調製が可能であるので、少量の薬物を錠剤中に配合する場合は1錠当たり、薬物を含む液状基剤又は液状薬物自体を1滴吐出するだけで十分である。したがって、微小な液滴を複数回吐出する場合に比べて製造工程が簡略化される。また、錠剤が製造される回転打錠機等の周辺は粉が無い、かつ乱気流が発生しているが、吐出される液滴は重量が大きいためにこれらの影響を受けることなく、常時、精度良く賦形剤等の表面に吐出される。したがって、各錠剤に確実に薬物を包含させることが可能であり、各錠剤に含まれる薬物量を均一とすることができる。さらに、内核部の位置を一定とすることができるので内核部を賦形剤等で確実に被覆することが可能である。

【0068】(3)また、本発明において内核部が薬物を含む基剤から構成される場合は、基剤自体が加熱により液状となり該薬物の溶媒又は分散媒として機能するので、揮発性溶媒を多量に用いる場合のように、溶媒の残留、爆発、臭い等のトラブルが少ない。また溶媒の揮発に伴う体積の縮小による錠剤の変形、強度の劣化が少ない。また、内核部が薬物のみから構成される場合も、そもそも揮発性溶媒を使用する必要がないので上記した不都合は生じない。さらに、基剤も使用しないので、基剤と薬剤の種類の組合せを考慮する必要がなく、また、比較的多量の薬物を錠剤中に包含させることができる。

【0069】(4)そして、本発明では製造工程を簡略化して、コストダウンを図ることができる。すなわち、本発明の有核錠では1錠当たりの薬物の含有量はその薬液量又は該薬物を含む液状基剤の量によって調節可能であ

るために、被覆部の量の増減は自由に行うことが可能である。したがって、スケールアップの検討及び操作などを要することなく様々な径の錠剤を容易に製造することができる。また、薬液又は薬物を含む液状基剤の吐出量及び吐出頻度は正確に制御することができるので、内核部の量、形状、分布等は容易に変更することが可能である。さらに、苦み成分を含む薬物は錠剤の中心部に局在し、被覆剤によって被覆されているので、薬物が均一分散されている従来の錠剤に施されていた苦みマスク用の錠剤表面のコーティングが不要である。

【図面の簡単な説明】

【図1】本発明の実施の形態の一例である略球形の有核錠の断面図。

【図2】本発明の実施の形態の他の一例である略球形の有核錠の断面図。

【図3】本発明の有核錠の製造システムの実施の形態の一例を示す上面図。

【図4】図3の製造システムをY方向からみた一部透視側面図。

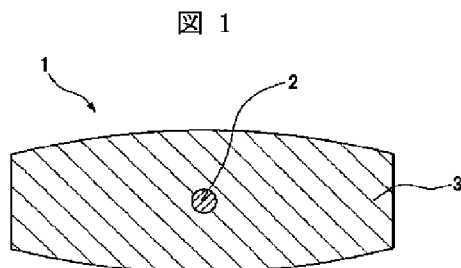
【図5】図3及び図4の製造システムを用いて一つの内核部を有する有核錠を製造する場合の製造工程の一例を示す図。

【図6】図3及び図4とほぼ同一の製造システムを用いて二つの内核部を有する有核錠を製造する場合の製造工程の一例を示す図。

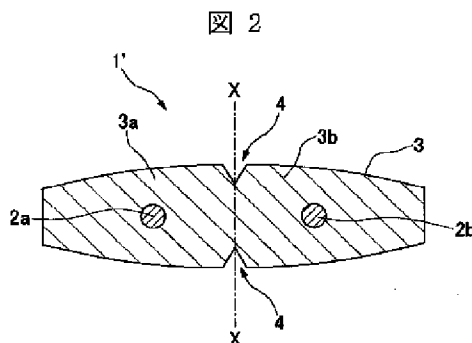
【符号の説明】

- 1、1' 有核錠
- 2 内核部
- 3 被覆部
- 4 溝
- 5 ターンテーブル
- 6 第1の被覆剤供給装置
- 7 吐出装置
- 8 第2の被覆剤供給装置
- 9 打錠部

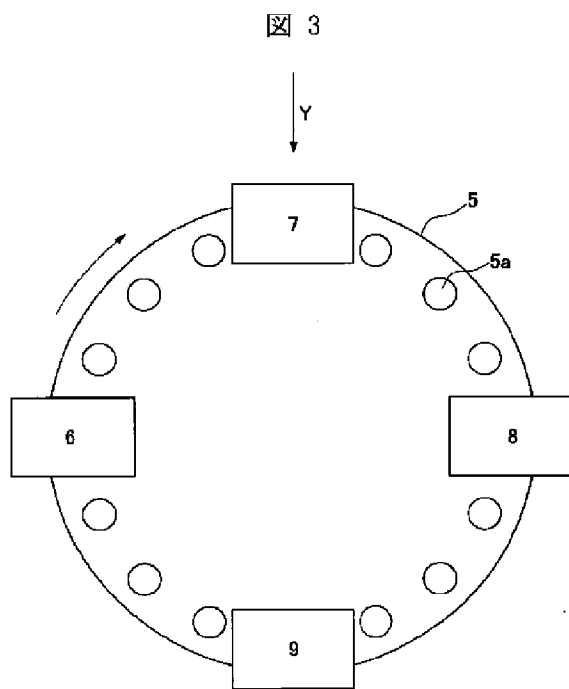
【図1】



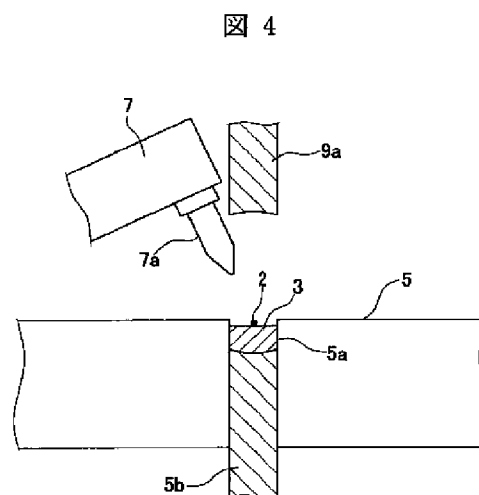
【図2】



【図3】

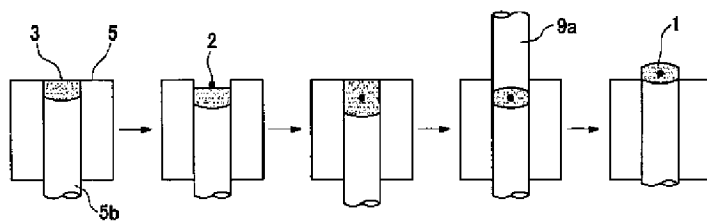


【図4】



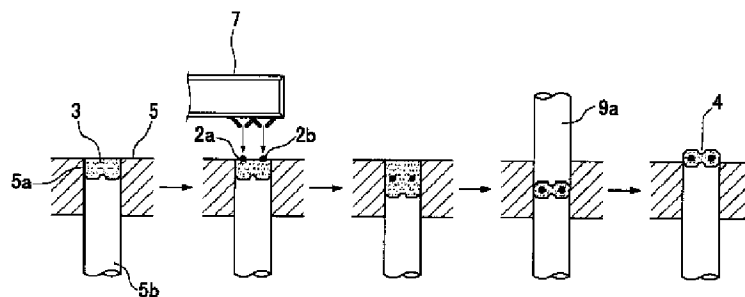
【図5】

図5(a) 図5(b) 図5(c) 図5(d) 図5(e)



【図6】

図6(a) 図6(b) 図6(c) 図6(d) 図6(e)



フロントページの続き

(51)Int.Cl. ⁷	識別記号	F I	テーマコード ⁸ (参考)
A 6 1 K	47/34	A 6 1 K	47/34
	47/36		47/36
	47/44		47/44

F ターム(参考) 4C076 AA37 AA42 BB01 DD05A
DD08A DD27 DD37A DD39A
DD41 DD45A DD46A DD51A
DD67A EE16A EE23A EE32
EE38 EE42A EE51A FF02
FF06 FF28 FF29 GG01 GG11
GG14 GG16